

NEW BONE-ACTING AGENT**Patent number:** JP4352795**Publication date:** 1992-12-07**Inventor:** UORUFURETSUDO EFU SAARI; GIDEON EE RODAN;
SOOSUTEN II FUTSUSHIYAA; POORU ESU
ANDAASON**Applicant:** MERCK & CO INC**Classification:****- International:** A61K31/56; C07J1/00; C07J51/00**- european:****Application number:** JP19920008786 19920122**Priority number(s):** US19910644178 19910122**Also published as:** EP0496520 (A1)**Abstract not available for JP4352795****Abstract of corresponding document: EP0496520**

Described are new agents for treating bone disorders associated with a reduction in bone mass and abnormalities in bone resorption or bone formation including osteoporosis, Paget's disease, bone metastases and malignant hypercalcemia. The agents are hydroxyl containing steroid hormones, having bone resorption antagonist or bone formation stimulatory activity, covalently linked through the hydroxyl group via a bond hydrolyzable in the human body, e.g. carbamate or carbonate, which is further covalently linked to an amino, or hydroxy substituted alkylidene-1,1-bisphosphonate, through the respective amino or hydroxy group. The alkyl bisphosphonate moiety confers bone affinity. The agent acts by delivering the steroid hormone directly to the bone target site where it is released for bone resorption antagonist or bone formation stimulatory action by hydrolysis of the hydrolyzable covalent bond.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide**BEST AVAILABLE COPY**

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平4-352795

(43)公開日 平成4年(1992)12月7日

(51)Int.Cl. ^b	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 J · 1/00		7180-4C		
A 61 K · 31/56	A B J	7252-4C		
	A B U	7252-4C		
	ADD	7252-4C		
C 07 J 51/00		7180-4C		

審査請求 有 求項の数10(全 11 頁)

(21)出願番号	特願平4-8786	(71)出願人	390023526 メルク エンド カムバニー インコーポ レーテッド MERCK & COMPANY INC OPORATED アメリカ合衆国、ニュージャージイ、ロー ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ ュー 126
(22)出願日	平成4年(1992)1月22日	(72)発明者	ウォルフレット エフ. サーリ アメリカ合衆国、19446 ペンシルヴァニア ア、ランスデール、ワゴン ウィール レ ーン 1740
(31)優先権主張番号	6 4 4 1 7 8	(74)代理人	弁理士 国部 正夫 (外5名)
(32)優先日	1991年1月22日		最終頁に続く
(33)優先権主張国	米国(US)		

(54)【発明の名称】 新規な骨作用剤

(57)【要約】

【構成】 本発明は、カルバメート又はカルボネート型結合により、各アミノ又はヒドロキシ基を介してアミノ又はヒドロキシルアルキル-1, 1-ビスホスホン酸にヒドロキシルを介して結合するヒドロキシ含有ステロイド系ホルモンを有する化合物及びその製薬的に使用し得る塩又はエステル体に関する。

【効果】 本発明の化合物は、骨物質の減少及び骨粗鬆症、ページェト病、骨腫瘍及び悪性高カルシウム血症を含む骨吸収又は骨形成の異常に伴う骨疾患を治療するのに有用である。

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

A-B-C

(式中Aはヒト骨吸収拮抗活性又は骨形成促進活性を有するステロイド系ホルモンを含むヒドロキシルの残基である。Cはヒト骨親和性を有するアミノ又はヒドロキシアルキル-1, 1-ビスホスホネートの残基である。Bはヒドロキシル部分を介してAを結合し、各アミノ又はヒドロキシル部分を介してCを結合する共有結合であり、この結合はステロイド系ホルモンAを放出する骨の付近でヒト体内に於て加水分解することができる。)で表わされる化合物及びその製造的に使用し得る塩又はエステル。

【請求項2】 該ステロイド系ホルモンがアンドロイソキサゾール、アンドロステンジオール、ボランジオール、ボラステロン、クロステボール、エチルエストロール、ホルミルジエノロン、4-ヒドロキシ-19-ノルテストステロン、メタンドリオール、メテノロン、メチルトリエノロン、ナンドロロン、ノルボレトン、オキシメステロン、ステンボロン、トレノボロン、ボルデノン、フルオキシメステロン、メスタノロン、メステロロン、メタンドロステノロン、17-メチルテストステロン、17 α -メチルテストステロン3-シクロペンチルエノールエーテル、ノルエタンドロロン、ノルメタンドロン、オキサジドロロン、オキシメステロン、オキシメトロン、プラステロン、スタノロン、スタノゾロール、テストステロン、チオメステロン、エキレニン、エキリン、17 β -エストラジオール、エストラジオールベンゾエート、エストリオール、エチニルエストラジオール、メストラノール、モキセストロール、ミタトリエンジオール、キネストラジオール、キネストロール、グルココルチコイド、21-アセトキシブレグネノロン、アルクロメタゾン、アルゲストン、アンシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、クロロブレドニゾン、クロベタゾール、クロコルトロン、クロブレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコルト、デソニド、デソキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルブレドネット、エノキソロン、フルアザコルト、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチゾンチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロニアセテート、フルブレドニデンアセテート、フルブレドニゾロン、フルандレノリド、ホルモコルタール、ハルシノニド、ハロメタゾン、ハロブレドニアセテート、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンアセテート、ヒドロコルチゾンホスフェート、ヒドロコルチゾン21-コハク酸ナトリウム、ヒドロコルチゾンテブテート、マジブレドン、メドリゾン、メブレドニゾン、メチルブレドニゾロン、モメタゾンフロエ

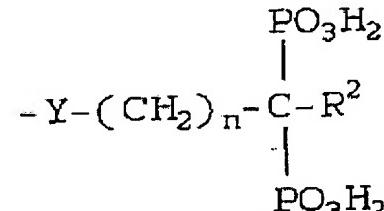
ート、パラメタゾン、ブレドニカルペート、ブレドニゾロン、ブレドニゾロン21-ジエチルアミノアセテート、ブレドニゾロンリン酸ナトリウム、ブレドニゾロンコハク酸ナトリウム、ブレドニゾロン21-m-スルホ安息香酸ナトリウム、ブレドニゾロン21-ステアロイルグルコレート、ブレドニゾロンテブテート、ブレドニゾロン21-トリメチルアセテート、ブレドニゾン、ブレドニバル、ブレドニリデン、ブレドニリデン21-ジエチルアミノアセテート、チキソコルトール、トリアンシノロン、トリアンシノロンアセトニド、トリアンシノロンベネトニド、トリアンシノロンヘキサセトニド、アリルエストレノール、アナゲストン、デソゲストレル、ジメチステロン、エチステロン、エチノジオール、フルロゲストンアセテート、ゲストデン、17-ヒドロキシ-16-メチレン- Δ^4 -ブロゲステロン、17 α -ヒドロキシブロゲステロン、リネストレノール、メドロキシブロゲステロン、メレンゲストロール、ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、ノルゲステロン、ノルゲストレル、ノルゲストリエノン、ノルビニステロン、ペントゲストロン、から選択される請求項1記載の化合物。

【請求項3】 該ステロイド系ホルモンが17- β エストラジオール、ノルエタンドロロン、アンドロステロン、ノルエチンドロン及びナンドロロンから選択される請求項2記載の化合物。

【請求項4】 Bがカルバメート、カルボネート、チオカルバメート又はチオカルボネート結合である請求項1記載の化合物。

【請求項5】 Cが式:

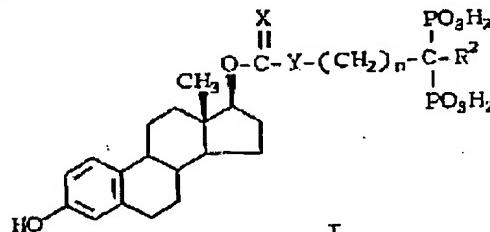
【化1】



(YはNH、O、NR¹ (R¹はH又はC₁~C₄アルキルである)である。nは1~4である。R²はH、O Hである。)で表わされる請求項1記載の化合物。

【請求項6】 式:

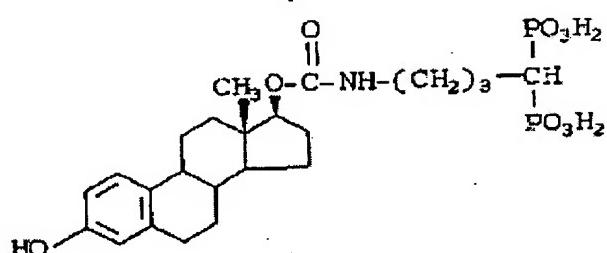
【化2】



(式中、XはO、Sである。YはNH、O、NR¹ (R¹はH又はC₁~C₄アルキルである)である。nは1~4である。R²はH、OHである。)で表わされる請

求項1記載の化合物及びその製薬的に使用し得る塩。

【請求項7】 式:

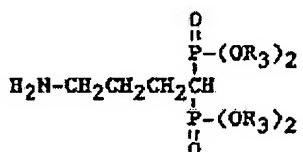


* 【化3】

で表わされる請求項6記載の化合物。

【請求項8】 式:

【化4】



(R₃は直鎖／分枝鎖C₁～C₄アルキルである)で表わされる化合物。

【請求項9】 請求項1記載の化合物及び製薬的に使用し得る担体を包含している医薬組成物。

【請求項10】 請求項1記載の化合物の治療上有効な量をヒト宿主に投与することを特徴とする該宿主に於ける骨疾患の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は新規な置換アミノ又はヒドロキシアルキル-1, 1-ビスホスホン酸化合物、その製造方法、それを含む医薬組成物及び骨標的部位に直接骨吸収又は骨形成活性剤を放出させる骨親和剤としてのその使用方法に関する。

【0002】ある種化合物が骨に対して親和性を示すことは知られている。この場合に骨に対する親和性は化合物が骨に蓄積する傾向のある石灰化骨基質に結合し結晶性リン灰石構造に結合する能力に関係している。テトラサイクリン、ポリマロネート及びジホスホネートは骨に親和性のあることが知られている代表的な化合物である。

【0003】具体的には骨親和剤、4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1, 1-ビスホスホン酸及びその製造方法を開示している米国特許第4, 705, 651号(ゲンチリに譲渡)及び米国特許第4, 922, 007号(メルクアンドカンパニー社に譲渡)参照。以前にはテトラサイクリンのような求骨剤を炭酸脱水酵素阻害剤に架橋剤を介して結合して退行性骨疾患の治療又は予防用化合物を得ることが提案されている。欧州特許第201, 057号(1986年11月12日公開)参照。更に藤沢のJO2104593Aにはホルモン例えばカルシトニン又はインシュリン様成長因子をアミノメチレンビスホスホン酸に結合することが教示されている。

【0004】しかしながら17-βエストラジオール、ノルエタンドロロン、アンドロステロン、ノルエチンドロン又はナンドロロンのようなステロイド系ホルモンを含むヒドロキシリルをアミノ又はヒドロキシアルキリデンビスホスホン酸に結合して骨疾患の治療に有効な薬剤を製造することはいずれの文献にも教示も示唆もされていない。

【0005】本発明は当該技術に於て述べられたポリマロネートに対して相対的に親和性の高い1, 1-ビスホスホネートに関する発見に基づく。我々はカルバメート又はカルボネート型結合により、各アミノ又はヒドロキシリ基を介してアミノ又はヒドロキシリアルキル-1, 1-ビスホスホン酸にヒドロキシリルを介して結合するステロイド系ホルモンを含むヒドロキシリルを有する化合物が骨に親和性を有し、結合の加水分解が生じてステロイド系ホルモンを遊離し、その時に骨に局部的な治療効果を示すことができるを見出した。

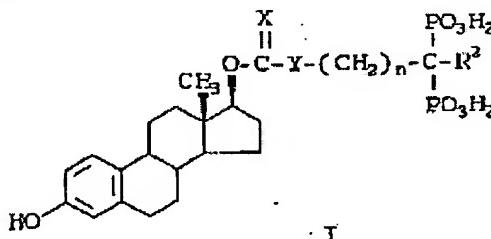
【0006】本発明により式

A-B-C

30 (式中、Aはヒト骨吸収拮抗活性又は骨形成促進活性を有するステロイド系ホルモンを含むヒドロキシリの残基である。Cはヒト骨親和性を有するアミノ又はヒドロキシリアルキル-1, 1-ビスホスホネートの残基である。Bはヒドロキシリ部分を介してAを結合し、各アミノ又はヒドロキシリ部分を介してCを結合する共有結合であり、この結合はステロイド系ホルモンAを放出する骨の付近でヒト体内に於て加水分解することができる。)で表わされる化合物及びその製薬的に使用し得る塩又はエステルを提供する。

40 【0007】更に式:

【化5】



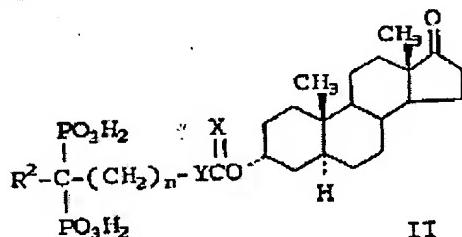
(式中、XはO、Sである。YはNH、O、NR¹ (R¹はH又はC₁～C₄アルキルである)である。nは1

5

～4である。R² はH、OHである。) で表わされる化合物及びその製薬的に使用し得る塩が提供される。

【0008】また式：

【化6】

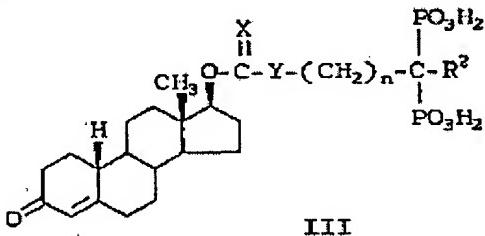


10

(式中、XはO、Sである。YはNH、O、NR¹ (R¹はH又はC₁～C₄一アルキルである) である。nは1～4である。R² はH、OHである。) で表わされる化合物及びその製薬的に使用し得る塩が提供される。

【0009】更にその上式：

【化7】

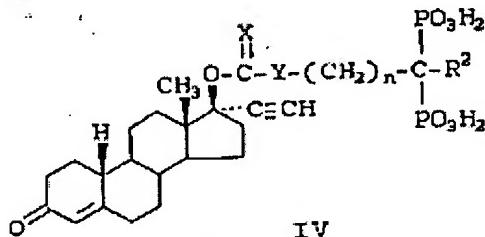


III

(式中、XはO、Sである。YはNH、O、NR¹ (R¹はH又はC₁～C₄一アルキルである) である。nは1～4である。R² はH、OHである。) で表わされる化合物及びその製薬的に使用し得る塩が提供される。

【0010】更に式：

【化8】



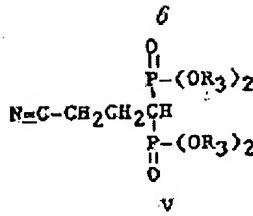
IV

30

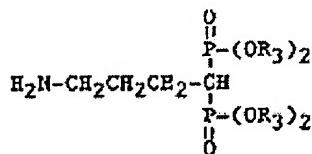
(式中、XはO、Sである。YはNH、O、NR¹ (R¹はH又はC₁～C₄一アルキルである) である。nは1～4である。R² はH、OHである。) で表わされる化合物及びその製薬的に使用し得る塩が提供される。

【0011】また式Iの化合物を製造するのに有用な次式

【化9】



6



VI

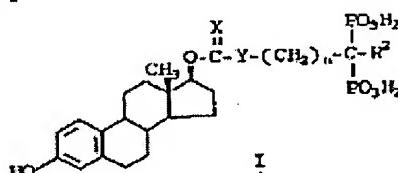
(R³ は直鎖／分枝鎖C₁～C₄一アルキルである) で表わされる中間体が提供される。

【0012】また上述の化合物及び製薬的に使用し得る担体を包含している医薬組成物が提供される。

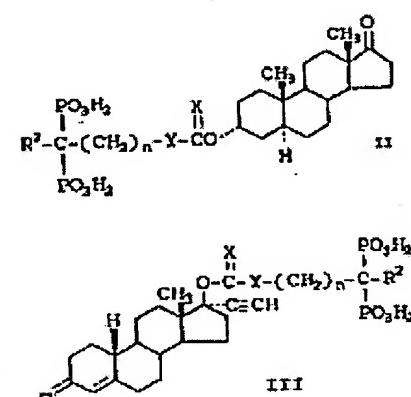
【0013】更に上述の化合物の治療上有効な量をヒト宿主に投与することを特徴とする該宿主に於ける骨疾患の治疗方法が提供される。

【0014】本発明の化合物の範囲は式A-B-Cによって上で定義されており、次の構造式

【化10】



I



ルを包含する。

【0015】本発明の主な実施態様に於て、式I-IVの化合物のアルキル-1, 1-ビスピスホスホン酸部分の骨親和性は薬物放出剤として有利に使用することができる。薬物放出剤として1, 1-ビスピスホスホン酸を適用することにより少量の骨吸収又は骨形成活性剤の使用ですみ、従ってこれらの薬剤に関連した毒性及び他の望ましくない副作用を低下させることができる。

【0016】本発明に於て骨吸収を調節するか又は骨形成を促進するステロイド剤又は薬剤は骨活性ステロイドのような骨吸収阻害剤あるいは骨形成促進剤として作用する薬剤であることができる。

【0017】当業界で既知のヒドロキシ含有ステロイド系ホルモンの代表例としては次の通りメルクインデックス、第11版(1989年)に列挙されるものを包含する(治療カテゴリー及び各化合物番号は各自に示される)。

アナボリック

アンドロイソキサゾール、667

アンドロステンジオール、670

ボランジオール、1325

ボラステロン、1326

クロステボール、2409

エチルエストレノール、3761

ホルミルジエノロン、4161

4-ヒドロキシ-19-ノルテストステロン、4768

メタンドリオール、5861

メテノロン、5887

メチルトリエノロン、6049

ナンドロロン、6280

ノルボレトン、6603

オキシメステロン、6918

ステンボロン、8763

トレノボロン、9499

【0018】アンドロゲン

ボルデノン、1327

フルオキシメステロン、4113

メスタノロン、5816

メステロロン、5817

メタンドロステノロン、5862

17-メチルテストステロン、6044

17 α -メチルテストステロン-3-シクロベンチルエノ

ールエーテル、6045

ノルエタンドロロン、6613

ノルメタンドロン、6629

オキサンドロロン、6875

オキシメステロン、6918

オキシメトロン、6920

プラステロン、7710

スタノロン、8753

スタノゾロール、8754

テストステロン、9109

チオメステロン、9385

【0019】エストロゲン

エキレン, 3581

エキリン, 3582

エストラジオール, 3653

エストラジオールベンゾエート, 3655

エストリオール, 3659

10 エチニルエストラジオール, 3689

メストラノール, 5819

モキセストロール, 6203

ミタトリエンジオール, 6254

キネストラジオール, 8065

キネストロール, 8066

【0020】グルココルチコイド

21-アセトキシブレグネノロン, 70

アルクロメタゾン, 213

アルゲストン, 229

20 アンシノニド, 398

ベクロメタゾン, 1029

ベタメタゾン, 1202

ブデソニド, 1455

クロロブレドニゾン, 2157

クロベタゾール, 2361

クロコルトロン, 2368

クロブレドノール, 2396

コルチコステロン, 2532

コルチゾン, 2533

30 コルチバゾール, 2536

デフラザコルト, 2852

デソニド, 2908

デソキシメタゾン, 2910

デキサメタゾン, 2922

ジフロラゾン, 3126

ジフルコルトロン, 3129

ジフルブレドネット, 3134

エノキソロン, 3543

フルアザゴルト, 4048

40 フルクロロニド, 4053

フルメタゾン, 4066

フルニソリド, 4071

フルオシノロンアセトニド, 4076

フルオシノニド, 4077

フルオコルチンブチル, 4078

フルオコルトロン, 4079

フルオロメトロン, 4104

フルペロロンアセテート, 4115

フルブレドニデンアセテート, 4118

50 フルブレドニゾロン, 4119

9

- フルランドレノリド、4122
 ホルモコルダール、4156
 ハルシノニド、4504
 ハロメタゾン、4510
 ハロブレドンアセテート、4512
 ヒドロコルタメート、4709
 ヒドロコルチゾン、4710
 ヒドロコルチゾンアセテート、4711
 ヒドロコルチゾンホスフェート、4712
 ヒドロコルチゾン21-コハク酸ナトリウム、4713
 ヒドロコルチゾンテブテート、4714
 マジブレドン、5644
 メドリゾン、5679
 メブレドニゾン、5750
 メチルブレドニゾロン、6028
 モメタゾンフロエート、6151
 パラメタゾン、6977
 ブレドニカルペート、7717
 ブレドニゾロン、7719
 ブレドニゾロン21-ジエチルアミノアセテート、77
 20
 ブレドニゾロンリン酸ナトリウム、7721
 ブレドニゾロンコハク酸ナトリウム、7722
 ブレドニゾロン21-m-スルホ安息香酸ナトリウム、
 7723
 ブレドニゾロン21-ステアロイルグリコレート、77
 24
 ブレドニゾロンテブテート、7725
 ブレドニゾロン21-トリメチルアセテート、7726
 ブレドニゾン、7727
 ブレドニバル、7728
 ブレドニリデン、7729
 ブレドニリデン21-ジエチルアミノアセテート、77
 30
 チキソコルトール、9408
 トリアンシノロン、9511
 トリアンシノロンアセトニド、9512
 トリアンシノロンベネトニド、9513
 トリアンシノロンヘキサセトニド、9514
 【0021】プロゲストゲン
 アリルエストレノール、289
 アナゲストン、658
 デソゲストレル、2906
 ジメチステロン、3208
 エチステロン、3696
 エチノジオール、3816
 フルロゲ斯顿アセテート、4125
 ゲストデン、4308
 17-ヒドロキシ-16-メチレン- Δ^6 -プロゲステ
 ロン、4763

10

- 17 α -ヒドロキシプロゲステロン、4773
 リネストレノール、5501
 メドロキシプロゲステロン、5677
 メレンゲストロール、5697
 ノルエチンドロン、6614
 ノルエチノドレル、6615
 ノルゲステロン、6619
 ノルゲストレル、6621
 ノルゲストリエノン、6622
 ノルビニステロン、6637
 ベンタゲストロン、7068
 【0022】好ましい具体例は17- β -エストラジオ
 ールのようなエストロゲン及びエストロゲン活性を有す
 る合成ステロイド系化合物、ノルエチンドロンのよう
 なプロゲスチン、アンドロステロン又はノルエタンドロ
 ンのようなアンドロゲン又はナンドロロンのようなアナ
 ボリック剤である。
 【0023】本発明に於て取り扱われるアルキル-1,
 1-ビスホスホン酸部分は式
 【化11】

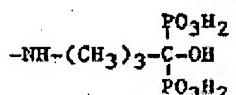
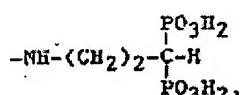
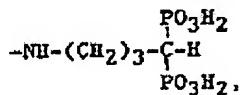
$$\begin{array}{c} \text{PO}_3^{\text{H}_2} \\ | \\ -\text{Y}-\text{(CH}_2\text{)}_n-\text{C}-\text{R}^2 \\ | \\ \text{PO}_3^{\text{H}_2} \end{array}$$

 (YはNH、O、NR¹であり、nは1~4好ましくは
 3~4でありR²はH、OH又は保護ヒドロキシであ
 り、ヒドロキシル保護基は製薬的に使用し得る例えは酢
 酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、バム酸塩等であり、R
¹はH又はC₁~C₄アルキルである)を有する。R²
 はH又はOHであることが好ましい。
 【0024】構造式I (R²はHでありXはOである)
 のアミノアルキルビスホスホネートの製造は本明細書の
 実施例で示される。基本的にはヒドロキシ含有ステロイ
 ド系ホルモンのクロロカルボネートを製造しここで述べ
 たアミノアルキルビスホスホネートと反応させる。R²
 がOHである類似の製造は米国特許第4,621,077号、同第4,705,651号、同第4,922,007号及び同第4,407,761号に記載される。官
 能基YがC₁~C₄直鎖又は分枝鎖アルキル、例えばエ
 チルであるR¹で置換されたアミンである類似の製造方
 法は当業界で既知である。一般にアミン官能基はステロ
 イド系ホルモンのクロロカルボネートと反応させる前に
 例えは還元的アルキル化によってモノアルキル化するこ
 とができる。官能基Yがエーテル酸素-O-である場合
 にはこれらの化合物はヒドロキシアルキリデンビスホス
 ホン酸をステロイド系ホルモンのクロロカルボネートと
 反応させて製造することができる。R²がOHである場
 合はこれを反応中保護し、後に常法で除去する。R²=
 H又はOHである類似のヒドロキシアルキリデンジホス
 ホネートの製造もまたJACS第78巻、4451~2
 50頁(1956年)、シンセシス(2)、135~7頁、

11

D. W. ハッチンソン(Hutchinson)等、米国特許第3,957,858号、同第3,962,318号、同第3,944,599号及び同第3,664,975号に記載されている。代表例としては

【化12】

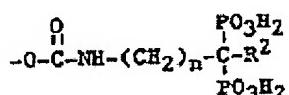


がある。

【0025】XがO又はSである共有結合基はヒドロキシ含有ステロイド系ホルモンとアミン又はヒドロキシアルキリデンビスホスホネートを各々ホスゲン又はチオホスゲンを使用することによって一緒に結合して生成する。R³がヒドロキシであるか又はステロイド系ホルモンが所望の標的ヒドロキシ基のほかに別のヒドロキシ基を含有する場合には、これをホスゲン又はチオホスゲンと反応させる前に通常のヒドロキシ保護基例えはベンジルによって保護した後に常法例えはパラジウム/炭素による接触水素添加によって除去することができる。

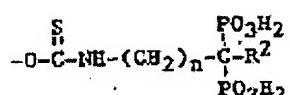
【0026】共有結合基はカルバメート

【化13】



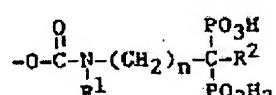
チオカルバメート

【化14】



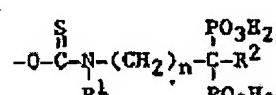
N-置換カルバメート

【化15】



N-置換チオカルバメート

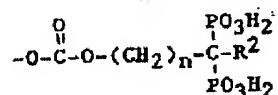
【化16】



カルボネート

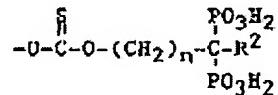
【化17】

12



又はチオカルボネート

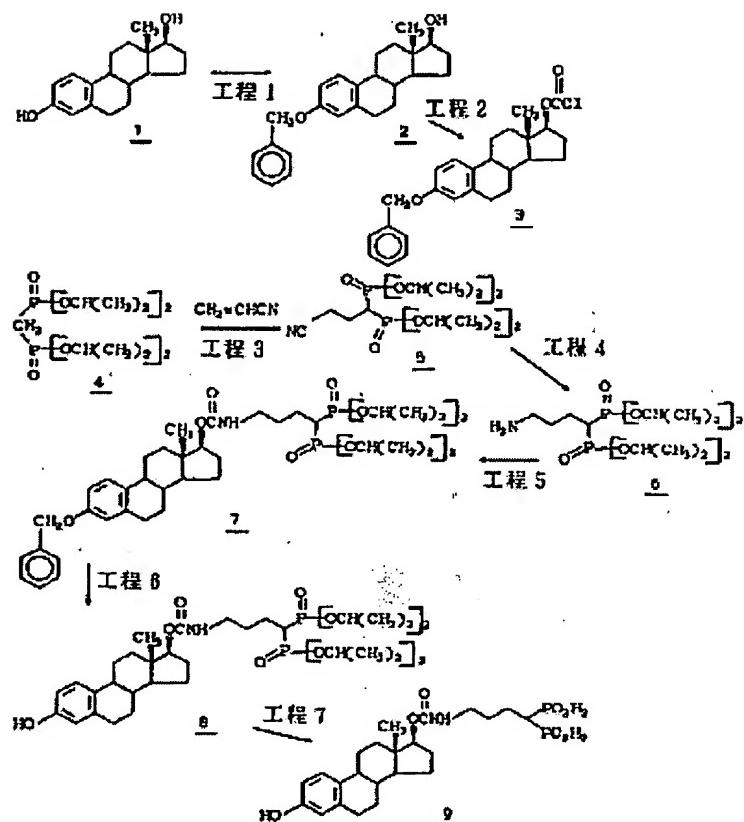
【化18】



であることができる。

- 10 【0027】結合基及び本発明の化合物の製造方法は次の流れ図によって容易にわかるであろう。流れ図にある通り、17-βエストラジオール1をNaHの存在下例えば無水DMF中ベンジルハロゲン化物で処理して3-ベンジルエーテル保護17-βエストラジオール2を生成させる。次いでベンジルエーテル2をホスゲンと例えればトルエン中で接触させてクロロホーメート3を生成させる。R³がC₁～C₄直鎖/分枝鎖アルキル、好ましくはメチルができる中間体VIを3と反応させてテトラエステルを生成させる。ここではテトライソブロピルエステル6を例示する。テトライソブロピルメチレンジホスホネート4をアクリロニトリルと例えればジメトキシエタン中NaHの存在下無水条件下室温で次に80℃で5時間反応させてシアノプロピル-1, 1-ジホスホネート5を生成させる。化合物5を例えばHOAc中H₂下PtO₂触媒の存在下で接触的に還元して4-アミノブチル-1, 1-ジホスホネート6を生成させる。4-アミノブチル1, 1-ジホスホネート6をプロトン受容体例えはビリジンの存在下例えはCH₃C₁中室温に於てクロロホーメート3と反応させてカルバメート7を生成させる。7の3-ベンジル保護基を例えればEtOH中H₂(例えは50psig)下5%Pd/C触媒を用いて室温で接触水素添加により除去してエストラジオール誘導体8を得る。次いで化合物8を例えばCH₃C₁中例えは室温でN₂下例えは24時間例えはトリメチルシリルプロミドで脱エステル化して遊離酸9を生成させる。遊離二酸9を例えは水中でNaHCO₃と反応させて好ましい医薬投葉形、二ナトリウム塩に変換し、次いで結晶化により単離することができる。同様の方法でアンドロステロンの3-ヒドロキシ基及びノルエチンドロン及びナンドロロンの17-ヒドロキシ基を3としての対応するクロロホーメートに変換し、次いでアミノアルキリデンビスホスホネート6と反応させて7の対応するエステルを生成させ、次いで加水分解して各々II, II' I及びIVである9の対応するビスホスホン酸を生成させることができる。メルクインデックスからの上で列挙した他のヒドロキシ含有ステロイドは同様の方法で処理することができる。
- 40 【0028】本明細書に開示される本化合物の全てを生成させるために出発物質及び処理条件の選択に於て変更があることは当業者に明白であろう。

【0029】

【化19】
流れ図

【0030】光学異性を示す本発明のあらゆる化合物の鏡像異性体全ても本発明の範囲内に包含される。更にナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム等の塩のような本明細書に記載される化合物の製薬的に使用し得る塩も全て本発明の範囲内であり、骨吸収について有益な効果を有する。本明細書で用いられる”ハロゲン”は塩素、フッ素、臭素及びヨウ素を意味する。

【0031】式I-IVの化合物の合成は一般に上記経路によって行なわれる。式Iに属する他の化合物が下記の合成に於て適切な反応剤及び試薬に置き換えることによって合成することができることは上記合成経路を参考にする当業者に容易に明らかであろう。本発明の化合物の予防又は治療投与量の程度は治療される症状の種類又は程度及び個々の化合物及びその投与経路により異なる。一般に骨吸収疾患用の日用量範囲は哺乳類の体重1kg当たり約0.01~1.0mgの範囲にある。

【0032】哺乳類、特にヒトに化合物の有効投薬量を投与するために適切ないかなる投与経路も使用することができます。例えば経口、直腸、局所、非経口、眼、鼻、舌下、静脈内等を用いることができる。投薬形としては錠剤、トローチ剂、分散液剤、懸濁液剤、液剤、カプセル剤、クリーム剤、軟膏、エアロソル剤等がある。

【0033】本発明の医療組成物は有効成分として本発

明の化合物又はその製薬的に使用し得る塩を包含し、製薬的に使用し得る担体及び任意に他の治療成分も含有することができる。”製薬的に使用し得る塩”とは無機及び有機酸及び塩基を含む製薬的に使用し得る無毒性の酸又は塩基から製造した塩類を意味する。組成物としては経口、直腸、眼、肺、鼻、皮膚、局所又は非経口（皮下、筋肉内及び静脈内を含む）投与に適當な組成物があるが、いずれの投与に於ても最適な経路は治療される症状の種類及び程度及び有効成分の性質に依存する。これらは便利には単位投薬形として供与されるのが便利であり、製薬上よく知られたいかなる方法によっても調製することができる。

【0034】吸入投与の場合、本発明の化合物は圧力容器又は噴霧器からエアロゾル噴霧として又は粉末組成物を適當な器具によって吸入させることができるカートリッジとして処方することができる粉末として放出されるのが便利である。吸入用の好ましい放出系は定量吸入（MDI）エアロゾルでありフルオロカーボン推進薬中懸濁液又は溶液として処方することができる。

【0035】本発明化合物の適當な局所製薬としては経皮手段、エアロゾル剤、クリーム剤、軟膏、ローション剤、撒布剤等がある。

【0036】実際の使用に際しては、本発明の化合物は

通常の医薬配合手法に従って医薬担体と密接に混和した有効成分として混合することができる。担体は例えば経口又は非経口(静脈内を含む)投与に望ましい製剤形に応じて様々な形をとることができる。経口投薬形用の組成物を調製するには例えば懸濁液剤、エリキシル剤及び液剤のような経口液体製剤の場合には例えば水、グリコール類、油類、アルコール類、香料、防腐剤、着色剤等、例えば散剤、カプセル剤及び錠剤のような経口固体製剤の場合にはデンプン、砂糖、微晶性セルロース、希釈剤、顆粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等の担体の通常の医薬媒体のいずれも使用することができる。投与の容易さから錠剤及びカプセル剤が最も有利な経口投薬単位形であり、この場合、固体医薬担体を使用することは明らかである。所望であれば錠剤を標準手法によって結衣又は腸溶剤皮をかけてよい。

【0037】上で示した一般的投薬形のほかに本発明の化合物はまた制御放出手段及び/又は放出器具によって投与することもできる。

【0038】経口投与に適した本発明の医薬組成物は所*

注射用懸濁液 (I. M.)

実施例 I の化合物

メチルセルロース	2. 0
ツイーン 80	5. 0
ベンジルアルコール	0. 5
塩化ベンゼルコニウム	9. 0
注射用水	1. 0
<u>錠 剂</u>	<u>全量 1 ml</u>

実施例 I の化合物

微晶性セルロース	25. 0
プロピドン	415. 0
ゲル化前デンプン	14. 0
ステアリン酸マグネシウム	43. 5
	2. 5

カプセル

<u>実施例 I の化合物</u>	<u>25. 0</u>
ラクトース粉末	573. 5
ステアリン酸マグネシウム	1. 5

*定量の有効成分を粉末、顆粒又は溶液又は水系又は非水系懸濁液、水中油型乳濁液又は油中水型乳濁液として含むカプセル剤、オブロート包又は錠剤のような分離した単位として供与することができる。このような組成物はいかなる調剤方法によって調製されてもよいが、いずれの方法も1種以上の必要成分を構成する担体と有効成分を混合させる工程が含まれる。一般に組成物は有効成分を液体担体、微細固体担体又は双方と均一且つ密接に混合し、次いで必要であれば生成物を所望の形とすることにより調製することができる。例えば錠剤は任意に1種以上の補助成分と圧縮又は成形することによって調製することができる。圧縮錠剤は任意に結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、界面活性剤又は分散剤と混合した粉末又は顆粒のような自由流動性の有効成分を適当な機械で圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は不活性液体希釈剤で混らせた粉末化合物の混合物を適当な機械で成形することによって調製することができる。

【0039】下記は本発明化合物に対する代表的な医薬投薬形の具体例である。

	<u>mg/ml</u>
	2. 0
	5. 0
	0. 5
	9. 0
	1. 0
	<u>全量 1 ml</u>
	<u>mg / 錠剤</u>
	25. 0
	415. 0
	14. 0
	43. 5
	2. 5
	<u>500</u>
	<u>mg / カプセル</u>
	25. 0
	573. 5
	1. 5
	<u>600</u>

【0040】以下の実施例は本発明を具体的に説明するものであり、本発明の範囲又は精神を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0041】

【実施例 1】3-ヒドロキシ-17 β - (4, 4-ジホスホノブチルアミノカルボニルオキシ)エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエンの合成

工程A

3-ベンジルオキシ-17 β -ヒドロキシエストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン

DMF (10 ml) 中 3, 17 β -ジヒドロキシエストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン (4. 73 g, 17. 50 mp = 97~100°)。

40 4ミリモル) の溶液を DMF (10 ml) 中 60% NaH (1. 1 g, 2. 7. 5 ミリモル) の搅拌冷却混合液に徐々に加えた。添加が完了した後、冷却浴を取り除き、混合液を NaH の全部が反応するまで室温で 1 時間搅拌した。臭化ベンジル (2. 9 ml, 2. 7. 8 ミリモル) を気流で加え、この溶液を室温で 20 時間搅拌した。減圧下で濃縮した後残留物を EtOAc と 10% クエン酸に分配した。水層を EtOAc で再び抽出し、有機抽屷液を合わせて NaHCO₃ 鮑和溶液で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。残留物を Et₂O-ヘキサンで摩碎して標記生成物 5. 38 g (85%) を得た。

(10)

【0042】工程B

3-ベンジルオキシー-17 β -クロロカルボニルオキシエストラ-1, 3, 5 (10) -トリエン
3-ベンジルオキシー-17 β -ヒドロキシエストラ-1, 3, 5 (10) -トリエン (1. 0 g, 2. 76ミリモル) をトルエン中ホスゲンの12. 5%溶液40mlに加え、この溶液を室温で20時間搅拌した。減圧下で濃縮して標記クロロホーメートを得た。

【0043】工程C

テトライソプロピル3-シアノブチル-1, 1-ジホスホネート

空素下テトライソプロピルメチレンジホスホネート (18. 3 g, 50. 3ミリモル) をジメトキシエタン (100ml) 中60%NaH (2. 44 g, 61ミリモル) の搅拌懸濁液に20分かけて加え、この混合物を室温で20分間搅拌した。アクリロニトリル4. 0ml, 61ミリモルを加えた後、この溶液を80°で5時間加热した後、室温で20時間搅拌した。冰酢酸 (4. 0ml, 70ミリモル) を加え、この混合物を室温で30分間搅拌した後、減圧下で濃縮した。ゴム状残留物のいくつかのEt₂O抽出液を合わせ濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー処理し1%MeOH/99%CHCl₃で溶離して標記の純粋な生成物5. 15g (26%)を得た。

【0044】工程D

テトライソプロピル4-アミノブチル-1, 1-ジホスホネート

濃HCl (2. 15ml) とPtO₂触媒 (0. 40g) を含むHOAc (100ml) 中テトライソプロピル3-シアノブチル-1, 1-ジホスホネート (5. 15g, 13ミリモル) の溶液をバー装置(Parrapparatus) にて開始圧50psigで20時間水素化した。ケイソウ土で滤過し、濃縮した後、残留物をNaHCO₃飽和溶液とCH₂C₁に分配した。有機抽出液を乾燥 (Na₂SO₄) 、滤過、濃縮して標記アミン3. 72g (71%)を得た。

*

 $C_{22}H_{34}NO_3P_2 - 2H_2O$ に対する元素分析

計算値: C, 48. 68; H, 6. 93; N, 2. 47

実測値: C, 48. 85; H, 6. 90; N, 2. 05

ジスルホン酸 (130mg, 0. 23ミリモル) をH₂O (5ml) 中NaHCO₃ (40. 3mg, 0. 48ミリモル) と室温で1時間中和した後、減圧下で3mlに濃縮して二ナトリウム塩を製造した。EtOH (3ml) を加え、この混合物を冷却した。遠心分離した後、溶液をビ

 $C_{22}H_{34}NNa_2O_3P_2 \cdot H_2O$ に対する元素分析

計算値: C, 46. 54; H, 5. 94; N, 2. 36

実測値: C, 46. 42; H, 6. 09; N, 2. 13

【0048】

【実施例2】 3 α - (4, 4-ジホスホノブチルアミノカルボニルオキシ) -5 α -アンドロスタン-17-オン 50

(10)

18

* 【0045】工程E

3-ベンジルオキシー-17 β - (4, 4-ジホスホノブチルアミノカルボニルオキシ) -エストラ-1, 3, 5 (10) -トリエンテトライソプロピルエステル

ビリシン (0. 32ml, 3. 9ミリモル) をCH₂C₁ (20ml) 中3-ベンジルオキシー-17 β -クロロカルボニルオキシエストラ-1, 3, 5 (10) -トリエン (1. 1g, 2. 6ミリモル) 及びテトライソプロピル4-アミノブチル-1, 1-ジホスホネート (1. 57g, 3. 9ミリモル) の溶液に加え、この混合物を室温で3日間搅拌した。減圧下で濃縮した後、残留物をシリカゲルによりフラッシュクロマトグラフィー処理し標記生成物1. 68g (82%) を2%MeOH/98%CHCl₃で溶離した。

【0046】工程F

3-ヒドロキシー-17 β - (4, 4-ジホスホノブチルアミノカルボニルオキシ) -エストラ-1, 3, 5 (10) -トリエンテトライソプロピルエステル

EtOH (50ml) 中工程Eのベンジルエーテル (0. 53g, 0. 67ミリモル) の溶液を5%pd/c触媒 (210mg) の存在下バー装置に於て50psigで2時間水素化した。ケイソウ土で滤過し、濃縮した後、残留物をシリカゲルによりフラッシュクロマトグラフィー処理し、標記生成物0. 42g (89%) を3. 5%MeOH-96. 5%CHCl₃で溶離した。

【0047】工程G

3-ヒドロキシー-17 β - (4, 4-ジホスホノブチルアミノカルボニルオキシ) -エストラ-1, 3, 5 (10) -トリエン

トリメチルシリルプロミド (0. 40ml, 3. 03ミリモル) をCH₂C₁ (6. 0ml) 中工程Fのテトライソプロピルエステル (0. 42g, 0. 60ミリモル) の溶液に加え、この混合物をN₂下室温で24時間搅拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、残留物を蒸留水 (20ml) に溶解した。滤過後濁液を凍結乾燥して標記ジスルホン酸330mg (97%) を二水和物として得た。

40mmペットで取り残り固体を無水EtOHで3回摩碎した。高真空中で乾燥して二ナトリウム塩 (52mg) を得た。濁液を濃縮及び無水EtOHで摩碎して更にナトリウム塩60mgを回収することができた。

の合成

工程A

3 α - (4, 4-ジホスホノブチルアミノカルボニルオ

19

キシ) - 5 α-アンドロスタン-17-オン、テトライソプロピルエステル

CH₃ C₁: (2.5 ml) 中 3 α- (クロロカルボニルオキシ) - 5 α-アンドロスタン-17-オン (3.53 mg, 1.0ミリモル)、テトライソプロピル4-アミノブチル-1, 1-ジホスホネット (4.01 mg, 1.0ミリモル) 及びビリジン (7.9 mg, 1ミリモル) の溶液を室温で3日間攪拌する。減圧下で濃縮した後、残留物をシリカゲルによりフラッシュクロマトグラフィー処理し、カルバメート生成物を MeOH-CHCl₁: 溶媒混合液で溶離する。

工程B

3 α- (4, 4-ジホスホノブチルアミノカルボニルオキシ) - 5 α-アンドロスタン-17-オン
トリメチルシリルプロミド (0.33 ml, 2.5ミリモル) を CH₃ C₁: (1.5 ml) 中工程Aのテトライソプロピルエステル (3.58 mg, 0.50ミリモル) の溶液に加え、この混合物を N₂ 下室温で2日間攪拌する。減圧下で濃縮した後、残留物を蒸留水に溶解し、濾過、凍結乾燥して標記ジホスホン酸生成物を得る。

【0049】

【実施例3】 17 β- (4, 4-ジホスホノブチルアミノカルボニルオキシ) 4-エストレン-3-オンの合成

工程A

17 β- (4, 4-ジホスホノブチルアミノカルボニルオキシ) - 4-エストレン-3-オン、テトライソプロピルエステル

CH₃ C₁: (2.0 ml) 中 17 β- (クロロカルボニルオキシ) - 4-エストレン-3-オン (3.37 mg, 1.0ミリモル)、テトライソプロピル4-アミノブチル-1, 1-ジホスホネット (4.01 mg, 1.0ミリモル) 及びビリジン (7.9 mg, 1ミリモル) の溶液を室温で3日間攪拌する。減圧下で濃縮した後、残留物をシリカゲルによりフラッシュクロマトグラフィー処理し、カルバメート生成物を MeOH-CHCl₁: 溶媒混合液で溶離する。

フロントページの続き

(72)発明者 ギデオン エー. ロダン

アメリカ合衆国, 19010 ベンシルヴァニア
ア, ブライン マウアー, ディアフィール
ド レーン 827

工程B

17 β- (4, 4-ジホスホノブチルアミノカルボニルオキシ) - 4-エストレン-3-オン

CH₃ C₁: (1.5 ml) 中工程Aのテトライソプロピルエステル (2.46 mg, 0.35ミリモル) 及びプロモトリメチルシリラン (0.23 ml, 1.75ミリモル) の混合物を N₂ 下室温で3日間攪拌する。減圧下で濃縮した後、残留物を蒸留水で摩碎し、濾過、凍結乾燥して標記ジホスホン酸生成物を得る。

【0050】

【実施例4】 17 α-エチニル-17 β- (4, 4-ジホスホノブチルアミノカルボニルオキシ) - 19-ノル-4-アンドロステン-3-オンの合成

工程A

17 α-エチニル-17 β- (4, 4-ジホスホノブチルアミノカルボニルオキシ) - 19-ノル-4-アンドロステン-3-オン、テトライソプロピルエステル

CH₃ C₁: (2.5 ml) 中ノルエチンドロン-17 β-クロロホーメート (3.61 mg, 1ミリモル)、テトライソプロピル4-アミノブチル-1, 1-ジホスホネット (4.01 mg, 1ミリモル) 及びトリエチルアミン (0.14 ml, 1ミリモル) の溶液を室温で2日間攪拌する。減圧下で濃縮した後、残留物をシリカゲルによりフラッシュクロマトグラフィー処理し、カルバメート生成物を MeOH-CHCl₁: 溶媒混合液で溶離する。

工程B

17 α-エチニル-17 β- (4, 4-ジホスホノブチルアミノカルボニルオキシ) - 19-ノル-4-アンドロステン-3-オン

CH₃ C₁: (1.5 ml) 中工程Aのテトライソプロピルエステル (2.90 mg, 0.40ミリモル) 及びプロモトリメチルシリラン (0.26 ml, 2.0ミリモル) の混合物を N₂ 下室温で3日間攪拌する。減圧下で濃縮した後、残留物を蒸留水で摩碎し濾過、凍結乾燥して標記ジホスホン酸生成物を得る。

(72)発明者 ソーステン イー. フィツシヤー

アメリカ合衆国, 19446 ベンシルヴァニア
ア, ランスデール, メドウ レーン 33

(72)発明者 ポール エス. アンダーソン

アメリカ合衆国, 19446 ベンシルヴァニア
ア, ランスデール, パトンウッド ドライ
ヴ 1233



(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Publication number: EP 0 496 520 A1

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application number: 92300281.9

(51) Int. Cl.⁵: C07J 51/00, A61K 31/565,
C07F 9/40

(22) Date of filing: 14.01.92

(30) Priority: 22.01.91 US 644178

(43) Date of publication of application:
29.07.92 Bulletin 92/31

(84) Designated Contracting States:
CH DE FR GB IT LI NL

(71) Applicant: MERCK & CO. INC.
126, East Lincoln Avenue P.O. Box 2000
Rahway New Jersey 07065-0900 (US)

(72) Inventor: Saari, Walfrid S.
1740 Wagon Wheel Lane
Lansdale, PA 19446 (US)
Inventor: Rodan, Gideon A.
827 Deerfield Lane
Bryn Mawr, PA 19010 (US)
Inventor: Fisher, Thorsten E.
33 Meadow Lane
Lansdale, PA 19446 (US)
Inventor: Anderson, Paul S.
1233 Buttonwood Drive
Lansdale, PA 19446 (US)

(74) Representative: Thompson, John Dr. et al
Merck & Co., Inc. European Patent
Department Terlings Park Eastwick Road
Harlow, Essex CM20 2QR (GB)

(54) Novel bone acting agents.

(57) Described are new agents for treating bone disorders associated with a reduction in bone mass and abnormalities in bone resorption or bone formation including osteoporosis, Paget's disease, bone metastases and malignant hypercalcemia. The agents are hydroxyl containing steroid hormones, having bone resorption antagonist or bone formation stimulatory activity, covalently linked through the hydroxyl group via a bond hydrolyzable in the human body, e.g. carbamate or carbonate, which is further covalently linked to an amino, or hydroxy substituted alkylidene-1,1-bisphosphonate, through the respective amino or hydroxy group. The alkyl bisphosphonate moiety confers bone affinity. The agent acts by delivering the steroid hormone directly to the bone target site where it is released for bone resorption antagonist or bone formation stimulatory action by hydrolysis of the hydrolyzable covalent bond.

EP 0 496 520 A1

BACKGROUND OF THE INVENTION1. Field of the Invention

5 The present invention relates to novel substituted amino or hydroxy alkyl-1,1-bisphosphonic acid compounds, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them, and methods for their use as bone-affinity agents for delivering bone resorption or formation active drugs directly to the bone target site.

10 2. Brief Description of Disclosures in the Art

It is known that certain compounds exhibit an affinity for bone. In this context, an affinity for bone relates to the ability of the compound to bind to mineralized bone matrix with a tendency to accumulate in bone and to bind into the crystalline apatite structure. Tetracyclines, polymalonates and diphosphonates are representative compounds known to have an affinity for bone.

15 See, for example, USP 4,705,651 (assigned to Gentili) and USP 4,922,007 (assigned to Merck & Co. Inc.) which disclose the bone affinity agent, 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonic acid and processes for its production.

20 It has previously been proposed to join a bone-seeking agent, such as tetracycline, to a carbonic anhydrase inhibitor through a bridging agent to provide compounds for the treatment or prophylaxis of degenerative bone diseases. See EP 201,057 (published November 12, 1986).

25 Further, it is taught in Fujisawa's JO 2104-593A to link a hormone, e.g., calcitonin or insulin-like growth factor to an amino methylene bisphosphonic acid.

30 However, it is not taught or suggested in either reference that a hydroxyl containing steroidal hormone, such as 17-beta estradiol, norethandrolone, androsterone, norethindrone, or nandrolone, can be linked to an amino or hydroxy alkylidene bisphosphonic acid to produce an agent effective in treating bone disorders.

SUMMARY OF THE INVENTION

35 The present invention is based on discoveries related to the greater relative bone affinities of 1,1-bisphosphonates versus polymalonates described in the art. We have found that compounds having a hydroxyl containing steroidal hormone, which are linked through the hydroxyl to an amino or hydroxyl alkyl-1,1-bisphosphonic acid, through the respective amino or hydroxyl group, via a carbamate or carbonate type linkage, have an affinity for bone, where hydrolysis of the linkage occurs to liberate the steroidal hormone which can then exhibit a localized therapeutic effect on bone.

40 By this invention there is provided compounds of the formula:

A - B - C

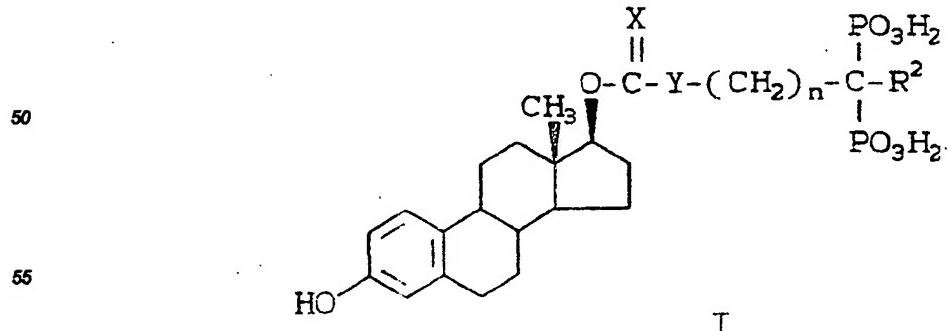
wherein:

45 A is a residue of a hydroxyl containing steroidal hormone possessing human bone resorption antagonist activity or bone formation stimulatory activity;

50 C is a residue of an amino or hydroxy alkyl-1,1-bisphosphonate, possessing human bone affinity; and

55 B is a covalent linkage, connecting A through the hydroxyl moiety and C through the respective amino or hydroxyl moiety, which linkage can hydrolyze in the human body in the vicinity of bone to release steroidal hormone A, and pharmaceutically acceptable salts or esters thereof.

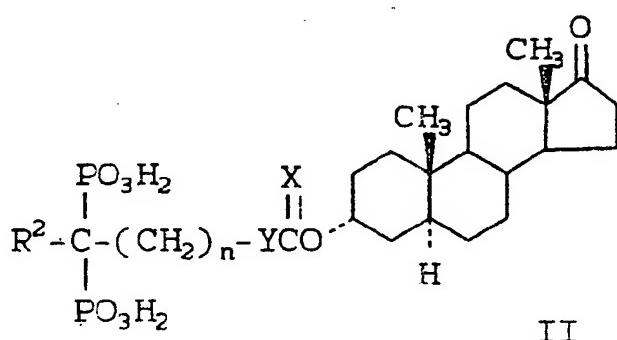
45 Further provided is a compound of the formula:



where

X is O, S;
 Y is NH, O, NR¹, wherein R¹ is H or C₁-C₄ alkyl;
 n is 1-4;
 R² is H, OH;

and pharmaceutically acceptable salts or thereof.
 Also provided is a compound of the formula:



20

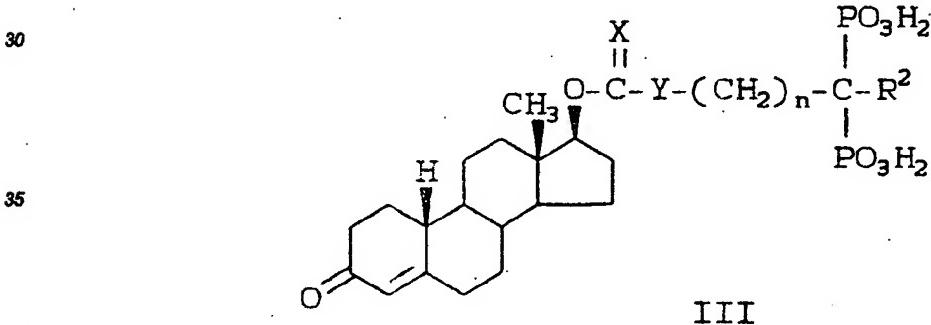
where

X is O, S;
 Y is NH, O, NR¹, wherein R¹ is H or C₁-C₄-alkyl;
 n is 1-4;
 R² is H, OH;

25

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Furthermore, there is provided a compound of the formula:



40

where

X is O, S;
 Y is NH, O, NR¹, wherein R¹ is H or C₁-C₄-alkyl;
 n is 1-4;
 R² is H, OH;

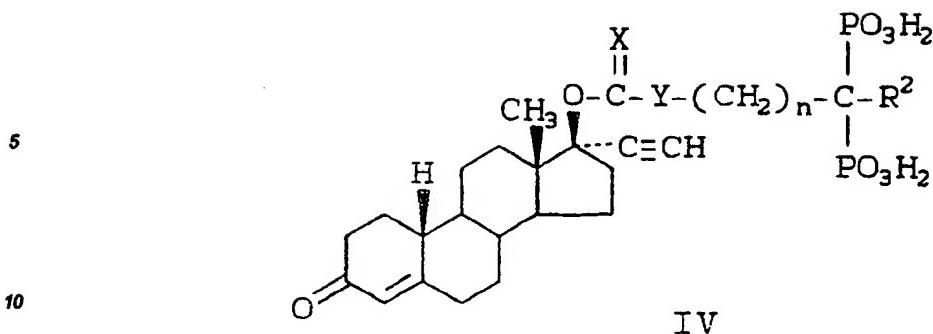
45

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Additionally there is provided a compound being of the formula:

50

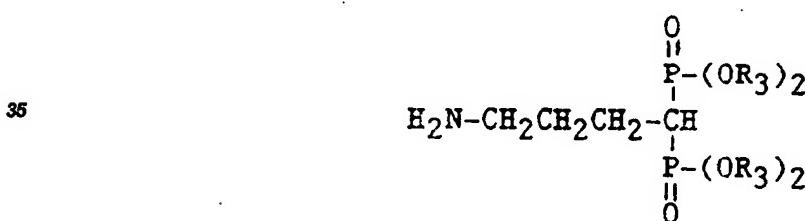
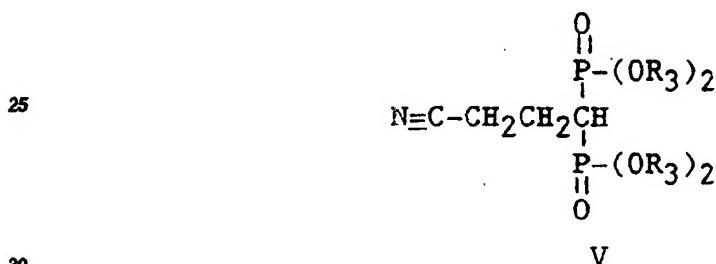
55



where

15 X is O, S;
 Y is NH, O, NR¹, wherein R¹ is H or C₁-C₄-alkyl;
 n is 1-4;
 R² is H, OH;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.
 Also being provided are intermediates useful for producing the compounds of formula I, of the following
 20 formulas;



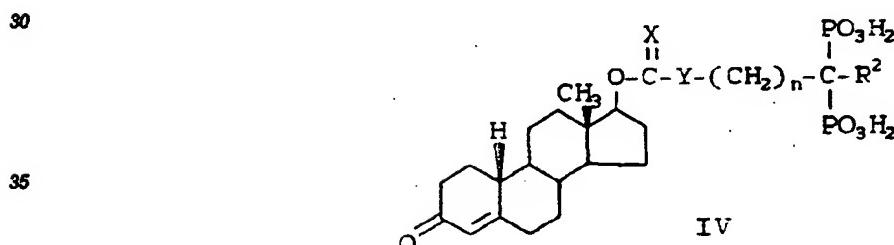
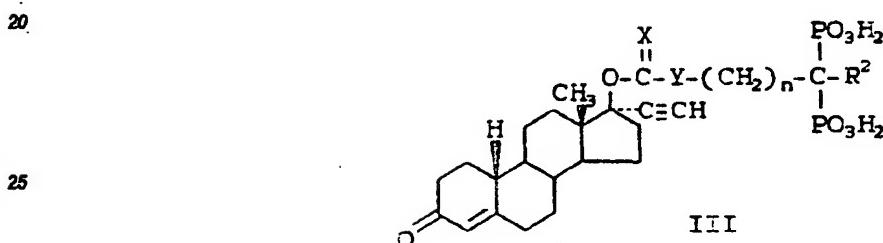
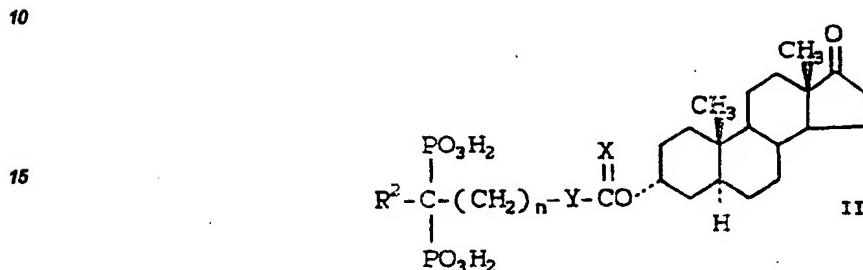
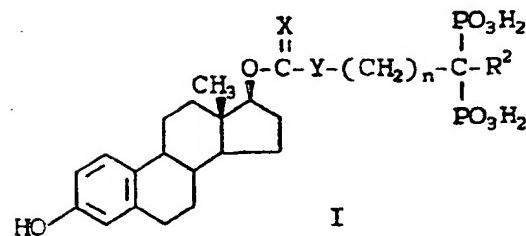
wherein R₃ is linear/branched C₁-C₄ alkyl.

Also provided is a pharmaceutical composition which comprises a compound described above and a pharmaceutically acceptable carrier.

45 Further provided is a method for treating bone diseases in a human host which comprises administering to said host a therapeutically effective amount of a compound described above.

BRIEF DESCRIPTION OF THE INVENTION AND PREFERRED EMBODIMENTS

50 The scope of the compounds of the present invention is defined above by the formula A-B-C and includes those characterized by the following structural formulae:



where

- 40 X is O, S;
 Y is NH, O, NR¹, wherein R¹ is H or C₁-C₄ alkyl;
 n is 1-4;
 R² is H, OH; and pharmaceutically acceptable salts or esters thereof.

45 In the main embodiment of the invention, the bone-affinity properties of the alkyl-1,1-bisphosphonic acid portion of the compound of formulas I-IV can be advantageously used as a drug delivery agent. Application of 1,1-bisphosphonic acids as drug delivery agents results in use of reduced amounts of the bone resorption or formation active drugs, thus lowering toxicity and other unwanted side effects related to these drugs.

50 The steroid drugs or agents which modulate bone resorption or stimulate bone formation in this invention may be drugs which act as either bone resorption inhibiting or bone formation stimulating agents such as bone active steroids. Representative examples of hydroxy-containing steroid hormones known in the art inclose those listed in the MERCK INDEX, Eleventh Edition (1989) as follows (the therapeutic category and respective compound number are given for each):

ANABOLIC

- 55 Androisoxazole, 667
 Androstenediol, 670
 Bolandiol, 1325

Bolasterone, 1326
 Clostebol, 2409
 Ethylestrenol, 3761
 Formyldienolone, 4161
 5 4-Hydroxy-19-nortestosterone, 4768
 Methandriol, 5861
 Methenolone, 5887
 Methyltrienolone, 6049
 Nandrolone, 6280
 10 Norbolethone, 6603
 Oxymesterone, 6918
 Stenbolone, 8763
 Trenbolone, 9499

15 ANDROGEN

Boldenone, 1327
 Fluoxymesterone, 4113
 Mestanolone, 5816
 20 Mesterolone, 5817
 Methandrostenolone, 5862
 17-Methyltestosterone, 6044
 17 α -Methyltestosterone 3-Cyclopentyl Enol Ether, 6045
 Norethandrolone, 6613
 25 Normethandrone, 6629
 Oxandrolone, 6875
 Oxymesterone, 6918
 Oxymetholone, 6920
 Prasterone, 7710
 30 Stanolone, 8753
 Stanozolol, 8754
 Testosterone, 9109
 Tiomesterone, 9385

35 ESTROGEN

Equilenin, 3581
 Equilin, 3582
 Estradiol, 3653
 40 Estradiol Benzoate, 3655
 Estriol, 3659
 Ethynodiol-Diol, 3689
 Mestranol, 5819
 Moxestrol, 6203
 45 Mytatrienediol, 6254
 Quinestradiol, 8065
 Quinestrol, 8066

GLUCOCORTICOID

50 21-Acetoxypregnolone, 70
 Alclometasone, 213
 Algestone, 229
 Amcinonide, 398
 65 Beclomethasone, 1029
 Betamethasone, 1202
 Budesonide, 1455
 Chloroprednisone, 2157

- Clobetasol, 2361
 Clocordolone, 2368
 Cloprednol, 2396
 Corticosterone, 2532
 5 Cortisone, 2533
 Cortivazol, 2536
 Deflazacort, 2852
 Desonide, 2908
 Desoximetasone, 2910
 10 Dexamethasone, 2922
 Diflorasone, 3126
 Diflucortolone, 3129
 Difluprednate, 3134
 Enoxolone, 3543
 15 Fluazacort, 4048
 Flucoronide, 4053
 Flumethasone, 4066
 Flunisolide, 4071
 Fluocinolone Acetonide, 4076
 20 Fluocinonide, 4077
 Fluocortin Butyl, 4078
 Fluocortolone, 4079
 Fluorometholone, 4104
 Fluperolone Acetate, 4115
 25 Fluprednidene Acetate, 4118
 Fluprednisolone, 4119
 Flurandrenolide, 4122
 Formocortal, 4156
 Halcinonide, 4504
 30 Halometasone, 4510
 Halopredone Acetate, 4512
 Hydrocortamate, 4709
 Hydrocortisone, 4710
 Hydrocortisone Acetate, 4711
 35 Hydrocortisone Phosphate, 4712
 Hydrocortisone 21-Sodium Succinate, 4713
 Hydrocortisone Tebutate, 4714
 Mazipredone, 5644
 Medrysone, 5679
 40 Meprednisone, 5750
 Methylprednisolone, 6023
 Mometasone Furoate, 6151
 Paramethasone, 6977
 Prednicarbate, 7717
 45 Prednisolone, 7719
 Prednisolone 21-Diethylaminoacetate, 7720
 Prednisolone Sodium Phosphate, 7721
 Prednisolone Sodium Succinate, 7722
 Prednisolone Sodium 21-m-Sulfobenzoate, 7723
 50 Prednisolone 21-Stearoylglycolate, 7724
 Prednisolone Tebutate, 7725
 Prednisolone 21-Trimethylacetate, 7726
 Prednisone, 7727
 Prednival, 7728
 55 Prednylidene, 7729
 Prednylidene 21-Diethylaminoacetate, 7730
 Tixocortol, 9408
 Triamcinolone, 9511

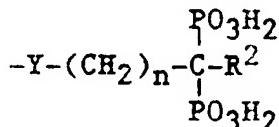
Triamcinolone Acetonide, 9512
 Triamcinolone Benetonide, 9513
 Triamcinolone Hexacetonide, 9514

5 PROGESTOGEN

- Allylestrenol, 289
- Anagestone, 658
- Desogestrel, 2906
- 10 Dimethylsterone, 3208
- Ethisterone, 3696
- Ethynodiol, 3816
- Flurogestone Acetate, 4125
- Gestodene, 4308
- 15 17-Hydroxy-16-methylene- Δ^6 -propesterone, 4763
- 17 α -Hydroxyprogesterone, 4773
- Lynestrenol, 5501
- Metroxyprogesterone, 5677
- Melengestrol, 5697
- 20 Norethindrone, 6614
- Norethynodrel, 6615
- Norgesterone, 6619
- Norgestrel, 6621
- Norgestriene, 6622
- 25 Norvirinsterone, 6637
- Pentagestrone, 7068

Preferred examples, are estrogens and synthetic steroid compounds with estrogenic activity, such as 17-beta-estradiol, progestins such as norethindrone, androgens such as androsterone or norethandrolone, or anabolic agents such as nandrolone.

- 30 The alkyl-1,1-bisphosphonic acid moiety operable in this invention is of the formula:



35 where Y is NH, O, NR¹, n is 1-4, preferably 3-4 and R² is H, OH or protected hydroxy, with the hydroxyl protecting group being pharmaceutically acceptable, e.g. acetate, succinate, benzoate, pamoate and the like and R¹ is H or C₁-C₄ alkyl. Preferably R² is H or OH.

Preparation of the aminoalkyl bisphosphonates of Structure I where R² is H and X is O is given in the Examples herein. Basically, the chlorocarbonate of the hydroxy containing steroid hormone is prepared and reacted with the aminoalkyl bisphosphonate as described herein.

Where R² is OH, analogous preparations are described in USP 4,621,077, USP 4,705,651, USP 4,922,007 and USP 4,407,761.

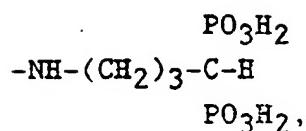
Where the function, Y, is an amine substituted by R¹ being C₁-C₄ linear or branched alkyl, e.g. ethyl, analogous processes for making are known in the art. Generally, the amine function can be monoalkylated by e.g., reductive alkylation, prior to reaction with the chlorocarbonate of the steroid hormone.

Where the function Y is an ether oxygen, -O-, these compounds can be made by reacting a hydroxylidene bisphosphoric acid with the chlorocarbonate of the steroid hormone. Where R² is OH, this is protected, during the reaction and later removed by conventional means.

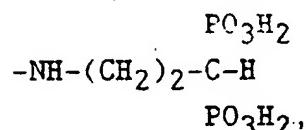
Preparation of analogous hydroxylidenediphosphonates where R² = H or OH are also described in JACS Vol. 78, pp. 4451-2 (1956), Synthesis (2), pp. 135-7 by D.W. Hutchinson et al., USP 3,957,858, USP 3,962,318, USP 3,944,599, and USP 3,664,975.

55 Representative examples include

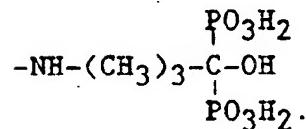
5



10



15

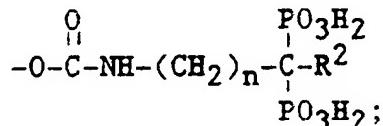


25

The covalent linking group where X is O or S, is formed by linking together the hydroxy containing steroidal hormone and the amine or hydroxy alkylidene bisphosphonate by the use of phosgene or thiophosgene respectively. If R² is hydroxy, or if the steroidal hormone contains another hydroxy besides the desired target hydroxy group, this can be protected by a conventional hydroxy protecting group, e.g. benzyl, prior to reaction with phosgene or thiophosgene and then later removed by conventional methods, e.g. catalytic hydrogenation with palladium on carbon.

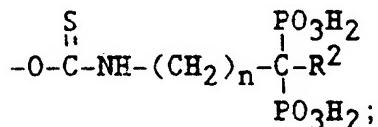
The covalent linking group can be a carbamate,

30



a thiocarbamate,

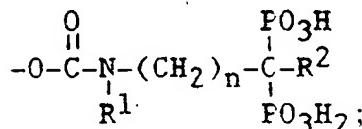
35



40

N-substituted carbamate

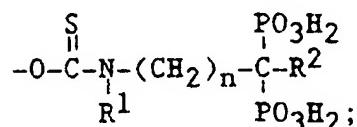
45



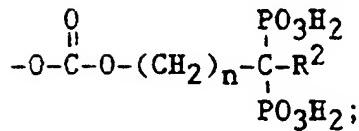
50

N-substituted thiocarbamate

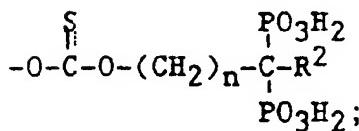
55



a carbonate,



or thiocarbonate,



15 Methods of preparing the linking groups and the compounds of the instant invention will be readily seen by referral to the following Flow Chart.

As seen in the Flow Chart, 17-beta estradiol 1 is treated with benzyl halide in, e.g. anhydrous DMF, in the presence of NaH to produce the 3-benzylether protected 17-beta estradiol 2.

The benzylether 2 is then contacted with phosgene in, e.g., toluene to produce the chloroformate 3.

20 Intermediate VI, where R₃ can be C₁-C₄ linear/branched alkyl, and preferably methyl, is reacted with 3 to produce the tetraester. The tetraisopropyl ester 6 is illustrated here.

Tetraisopropyl methylene diphosphonate 4 is reacted with acrylonitrile in, e.g. dimethoxyethane in the presence of NaH under anhydrous conditions at room temperature, then at 80°C for 5 hours, to produce the cyanopropyl-1,1-diphosphonate 5.

25 Compound 5 is catalytically reduced in, e.g. HOAc, under H₂ in the presence of PtO₂ catalyst to produce the 4-aminobutyl-1,1-diphosphonate 6.

The 4-aminobutyl 1,1-diphosphonate 6 is reacted with the chloroformate 3 in e.g., CH₂Cl₂, in the presence of a proton acceptor, e.g. pyridine, at room temperature to produce the carbamate 7.

30 The 3-benzyl blocking group in 7 is removed by catalytic hydrogenation in e.g., EtOH, under H₂ (e.g. 50 psig) using a 5% Pd/C catalyst at room temperature to yield the estradiol derivative 8.

Compound 8 is then desterified with e.g., trimethylsilyl bromide in e.g., CH₂Cl₂ at e.g., room temperature under N₂ for e.g., 24 hours to produce the free acid 9.

The free diacid 9 can be converted to the preferred pharmaceutical dosage form, the disodium salt, by reaction with e.g., NaHCO₃ in water and then isolated by crystallization.

35 In similar manner, the 3-hydroxy group of androsterone, and the 17-hydroxy groups of norethindrone and nandrolone, can be converted to the corresponding chloroformate as 3, then reacted with the aminoalkylidene bisphosphonate 6, to form the corresponding ester of 7, and then hydrolyzed to form the corresponding bisphosphonic acid of 9, being respectively, II, III and IV.

The other hydroxy-containing steroids listed above from the Merck Index can be treated in like manner.

40 It will be obvious to one skilled in the art to make modifications in the choice of starting materials and process conditions to make all of the invention compounds disclosed herein.

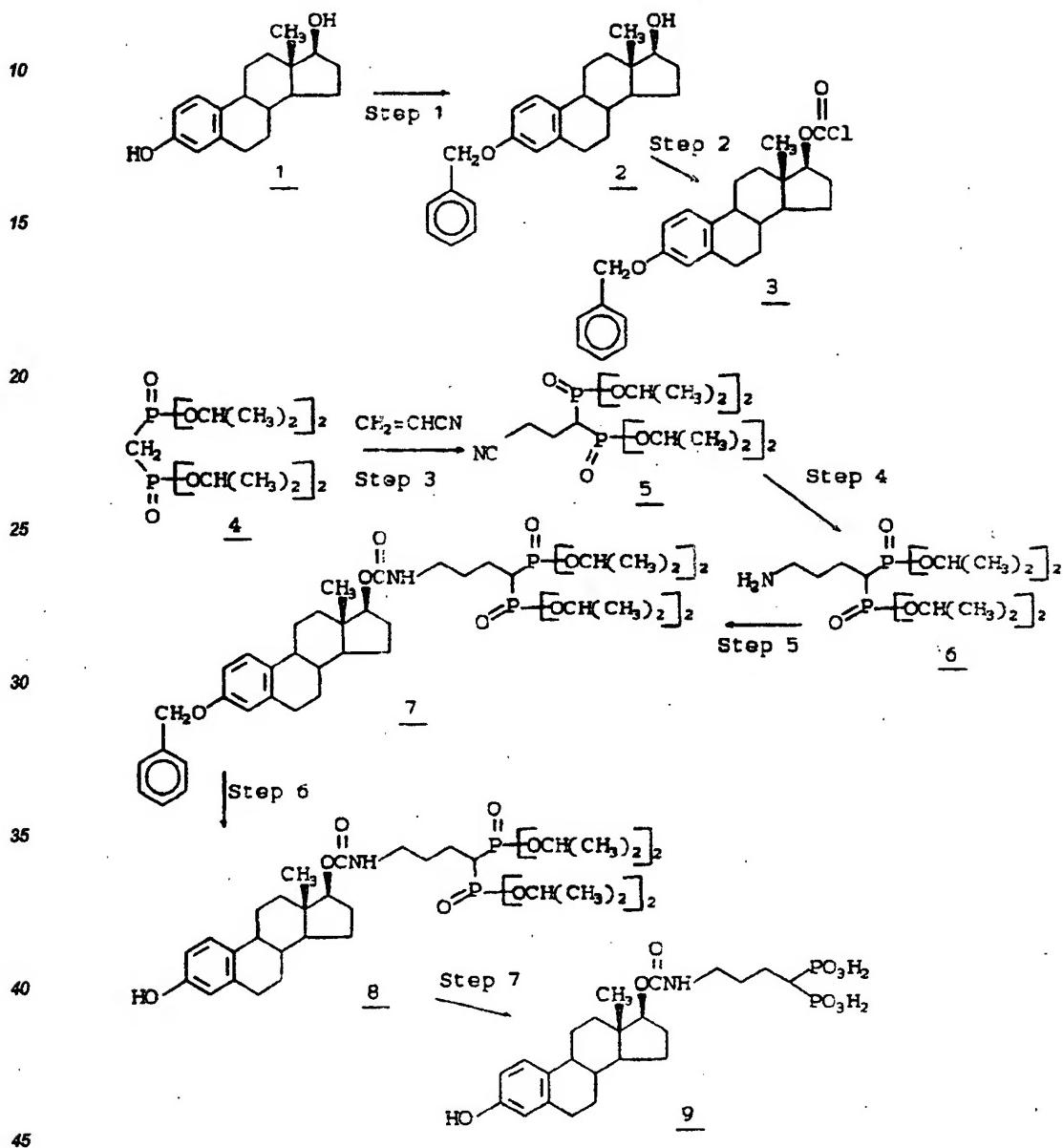
45

50

55

FLOW CHART

5



Included within the scope of this invention are all the enantiomers of any compound of the invention which exhibits optical isomerism. Additionally, all pharmaceutically acceptable salts of the compounds described herein, such as sodium, potassium, lithium, ammonium and the like, salts are also within the scope of this invention, which have a beneficial effect on bone resorption. "Halogen" as utilized herein means chlorine, fluorine, bromine and iodine.

Synthesis of the compounds of formulae I-IV are generally carried out by the following route. It will be readily apparent to one of ordinary skill in the art reviewing the synthetic routes depicted below that other compounds within formula I can be synthesized by substitution of appropriate reactants and agents in the synthesis shown below.

The magnitude of a prophylactic or therapeutic dose of the invention compound will vary with the nature or the severity of the condition to be treated and with the particular compound and its route of administration. In general, the daily dose range for bone resorption disease use lies within the range of from about 0.01 mg

to about 10 mg per kg body weight of a mammal.

Any suitable route of administration may be employed for providing a mammal, especially a human, with an effective dosage of the compound. For example, oral, rectal, topical, parenteral, ocular, nasal buccal, intravenous and the like may be employed. Dosage forms include tablets, troches, dispersions, suspensions, 5 solutions, capsules, creams, ointments, aerosols and the like.

The pharmaceutical compositions of the present invention comprise the invention compound as an active ingredient or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and may also contain a pharmaceutically acceptable carrier and optionally other therapeutic ingredients. The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids or bases including inorganic and organic acids and bases. The compositions include compositions suitable for oral, rectal, ophthalmic, pulmonary, nasal, dermal, 10 topical or parenteral (including subcutaneous, intramuscular and intravenous) administration, although the most suitable route in any given case will depend on the nature and severity of the conditions being treated and on the nature of the active ingredient. They may be conveniently presented in unit dosage form and prepared by any of the methods well-known in the art of pharmacy.

15 For administration by inhalation, the compounds of the present invention are conveniently delivered in the form of an aerosol spray from pressurized packs or a nebuliser, or a powder which may be formulated as a cartridge from which the powder composition may be inhaled with the aid of a suitable device. The preferred delivery system for inhalation is a metered dose inhalation (MDI) aerosol, which may be formulated as a suspension or solution in fluorocarbon propellants.

20 Suitable topical formulations of the invention compounds include transdermal devices, aerosols, creams, ointments, lotions, dusting powders, and the like.

In practical use, the invention compound can be combined as the active ingredient in intimate admixture with a pharmaceutical carrier according to conventional pharmaceutical compounding techniques. The carrier may take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration, e.g., oral or 25 parenteral (including intravenous). In preparing the compositions for oral dosage form, any of the usual pharmaceutical media may be employed, such as, for example, water glycols, oils, alcohols, flavoring agents, preservatives, coloring agents and the like in the case of oral liquid preparations, such as, for example, suspensions, elixirs and solutions; or carriers such as starches, sugars, microcrystalline cellulose, diluents, granulating agents, lubricants, binders, disintegrating agents and the like in the case of oral solid preparations 30 such as, for example, powders, capsules and tablets. Because of their ease of administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage unit form, in which case solid pharmaceutical carriers are obviously employed. If desired, tablets may be sugar coated or enteric coated by standard techniques.

In addition to the common dosage forms set out above, the invention compound may also be administered by controlled release means and/or delivery devices.

35 Pharmaceutical compositions of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient, as a powder or granules or as a solution or a suspension in an aqueous liquid, a non-aqueous liquid, an oil-in-water emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. Such compositions may be prepared by any of the methods of pharmacy but all methods include the step of bringing into association the active ingredient with 40 the carrier which constitutes one or more necessary ingredients. In general, the compositions are prepared by uniformly and intimately admixing the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both, and then, if necessary, shaping the product into the desired presentation. For example, a tablet may be prepared by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine, the active ingredient in a free-flowing form such as powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, surface active or dispersing agent. Molded tablets may be made by molding in a suitable machine, a mixture of the powdered compound moistened with 45 an inert liquid diluent.

The following are examples of representative pharmaceutical dosage forms for the invention compound:

	<u>Injectable Suspension (I.M.)</u>	<u>mg/ml</u>
5	Compound of Example I	2.0
	Methylcellulose	5.0
	Tween 80	0.5
	Benzyl alcohol	9.0
10	Benzalkonium chloride	1.0
	Water for injection to a total volume of 1 ml	

	<u>Tablet</u>	<u>mg/tablet</u>
15	Compound of Example I	25.0
	Microcrystalline Cellulose	415.0
	Providone	14.0
20	Pregelatinized Starch	43.5
	Magnesium Stearate	2.5
		500

	<u>Capsule</u>	<u>mg/capsule</u>
25	Compound of Example I	25.0
	Lactose Powder	573.5
30	Magnesium Stearate	1.5
		600

The following examples are illustrative of the instant invention and should not be construed to be limits on the scope or spirit of the instant invention.

EXAMPLE 1

Synthesis of: 3-Hydroxy-17 β -(4,4-diphosphonobutylaminocarbonyloxy)estra-1,3,5(10)-triene

Step A.

3-Benzoyloxy-17 β -hydroxyestra-1,3,5(10)-triene

45 A solution of 3,17 β -dihydroxyestra-1,3,5(10)-triene (4.73 g, 17.4 mmol) in DMF (10 mL) was added slowly to a stirred and cooled mixture of 60% NaH (1.1 g, 27.5 mmol) in DMF (10 mL). After addition was complete, the cooling bath was removed and the mixture stirred at room temperature for 1 hour until all of the NaH had reacted. Benzyl bromide (2.9 mL, 27.8 mmol) was added in a stream and the solution stirred at room temperature for 20 hours. After concentrating under reduced pressure, the residue was partitioned between EtOAc and 50 10% citric acid. The aqueous layer was extracted with EtOAc again and the organic extracts combined, washed with saturated NaHCO₃ solution, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The residue was triturated with Et₂O-hexane to give 5.38 g (85%) of the above-titled product, mp=97-100°.

Step B.

3-Benzoyloxy-17 β -chlorcarbonyloxyestra-1,3,5(10)-triene

55 3-Benzoyloxy-17 β -hydroxyestra-1,3,5(10)-triene (1.0 g, 2.76 mmol) was added to 40 mL of a 12.5% solution

of phosgene in toluene and the solution stirred at room temperature for 20 hours. Concentration under reduced pressure gave 1.1 g of the above-titled chloroformate.

Step C.

5

Tetraisopropyl 3-cyanobutyl-1,1-diphosphonate

10

Tetraisopropyl methylenediphosphonate (18.3 g, 50.3 mmol) was added over 20 minutes to a stirred suspension of 60% NaH (2.44 g, 61 mmol) in dimethoxyethane (100 mL) under N₂ and the mixture was stirred at room temperature for 20 minutes. After adding 4.0 mL 61 mM, acrylonitrile, the solution was heated at 80° for 5 hours and then stirred at room temperature for 20 hours. Glacial HOAc (4.0 mL, 70 mmol) was added, the mixture stirred at room temperature for 30 minutes and then concentrated under reduced pressure. Several Et₂O extracts of the gummy residue were combined and concentrated. Flash chromatography over silica gel and elution with 1% MeOH/99% CHCl₃ gave 5.15 g (26%) of pure above-titled product.

15

Step D.

Tetraisopropyl 4-aminobutyl-1,1-diphosphonate

20

A solution of tetraisopropyl 3-cyanopropyl-1,1-diphosphonate (5.15 g, 13 mmol) in HOAc (100 mL) containing concentrated HCl (2.15 mL) and PtO₂ catalyst (0.40 g) was hydrogenated in a Parr apparatus at an initial pressure of 50 psig for 20 hours. After filtering through diatomaceous earth and concentrating, the residue was partitioned between saturated NaHCO₃ solution and CH₂Cl₂. The organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to give 3.72 g (71%) of the above-titled amine.

25

Step E.

3-Benzylxy-17β-(4,4-diphosphonobutylaminocarbonyloxy)-estra-1,3,5(10)-triene tetraisopropyl ester

30

Pyridine (0.32 mL, 3.9 mmol) was added to a solution of 3-benzylxy-17β-chlorocarbonyloxyestra-1,3,5(10)-triene (1.1 g, 2.6 mmol) and tetraisopropyl 4-aminobutyl-1,1-diphosphonate (1.57 g, 3.9 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) and the mixture stirred at room temperature for 3 days. After concentrating under reduced pressure, the residue was flash chromatographed over silica gel and 1.68 g (82%) of the above-titled product eluted with 2% MeOH-98% CHCl₃.

35

Step F.

3-hydroxy-17 beta-(4,4-diphosphonobutylaminocarbonyloxy)-estra-1,3,5(10)-triene tetraisopropyl ester

40

A solution of the benzyl ether of Step E (0.53 g, 0.67 mmol) in EtOH (50 mL) was hydrogenated in a Parr apparatus at 50 psig in the presence of a 5% Pd on C catalyst (210 mg) for 2 hours. After filtering through diatomaceous earth and concentrating, the residue was flash chromatographed over silica gel and 0.42 g (89%) of the above-titled product eluted with 3.5% MeOH- 96.5% CHCl₃.

45

Step G.

3-Hydroxy-17β-(4,4-diphosphonobutylaminocarbonyloxy)estra-1,3,5(10)-triene

50

Trimethylsilyl bromide (0.40 mL, 3.03 mmol) was added to a solution of the tetraisopropyl ester of Step F (0.42 g, 0.60 mmol) in CH₂Cl₂ (6.0 mL) and the mixture stirred at room temperature under N₂ for 24 hours. The solution was concentrated under reduced pressure and the residue taken up in distilled H₂O (20 mL). After filtering, the filtrate was lyophilized to give 330 mg (97%) of the above-titled diphosphonic acid as the dihydrate. Anal. for C₂₃H₃₈NO₉P₂·2H₂O:

Calcd. C, 48.68; H, 6.93; N, 2.47.

55

Found: C, 48.85; H, 6.90; N, 2.05.

The disodium salt was prepared by neutralizing the diphosphonic acid (130 mg, 0.23 mmol) with NaHCO₃ (40.3 mg, 0.48 mmol) in H₂O (5 mL) for 1 hour at room temperature then concentrating to 3 mL under reduced pressure. EtOH (3 mL) was added and the mixture cooled. After centrifugation, solvent was pipetted off and

the residue solid triturated three times with absolute EtOH. Drying under high vacuum afforded the disodium salt (52 mg). An additional 60 mg of sodium salt could be recovered from the filtrate by concentration and trituration with absolute EtOH.

Anal. for $C_{23}H_{33}NNa_2O_9P_2H_2O$:

Calcd. C, 46.54; H, 5.94; N, 2.36.
Found: C, 46.42; H, 6.09; N, 2.13.

EXAMPLE 2

10 Synthesis of: 3α -(4,4-Diphosphonobutylaminocarbonyloxy)- 5α -androstan-17-one

Step A.

3α -(4,4-diphosphonobutylaminocarbonyloxy)- 5α -androstan-17-one, Tetraisopropyl ester

15 A solution of 3α -(chlorocarbonyloxy)- 5α -androstan-17-one (353 mg, 1.0 mmol), tetraisopropyl 4-aminobutyl-1,1-diphosphonate (401 mg, 1.0 mmol) and pyridine (79 mg, 1 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) is stirred at room temperature for 3 days. After concentrating under reduced pressure, the residue is flash chromatographed over silica gel and the carbamate product eluted with a MeOH- $CHCl_3$ solvent mixture.

Step B.

3α -(4,4-diphosphonobutylaminocarbonyloxy)- 5α -androstan-17-one

25 Trimethylsilyl bromide (0.33 mL, 2.5 mmol) is added to a solution of the tetraisopropyl ester of Step A (358 mg, 0.50 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) and the mixture stirred at room temperature under N_2 for 2 days. After concentrating under reduced pressure the residue is taken up in distilled water, filtered and freeze-dried to give the titled diphosphonic acid product.

EXAMPLE 3

Synthesis of: 17β -(4,4-Diphosphonobutylaminocarbonyloxy)4-estren-3-one

Step A.

17β -(4,4-Diphosphonobutylaminocarbonyloxy)-4-estren-3-one, Tetraisopropyl Ester

35 A solution of 17β -(chlorocarbonyloxy)-4-estren-3-one (337 mg, 1.0 mmol), tetraisopropyl 4-aminobutyl-1,1-diphosphonate (401 mg, 1.0 mmol) and pyridine (79 mg, 1 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) is stirred at room temperature for 3 days. After concentrating under reduced pressure, the residue is flash chromatographed over silica gel and the carbamate product eluted with a MeOH- $CHCl_3$ solvent mixture.

Step B.

17β -(4,4-Diphosphonobutylaminocarbonyloxy)-4-estren-3-one

45 A mixture of the tetraisopropyl ester of Step A (246 mg, 0.35 mmol) and bromotrimethylsilane (0.23 mL, 1.75 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) is stirred under N_2 at room temperature for 3 days. After concentrating under reduced pressure, the residue is triturated with distilled water, filtered and lyophilized to give the titled diphosphonic acid product.

EXAMPLE 4Synthesis of: 17 α -Ethylyn-17 β -(4,4-diphosphonobutylaminocarbonyloxy)-19-nor-4-androsten-3-one

5 Step A.

17 α -Ethylyn-17 β -(4,4-diphosphonobutylaminocarbonyloxy)-19-nor-4-androsten-3-one, Tetraisopropyl Ester.

10 A solution of norethindrone-17 β -chloroformate (361 mg, 1 mmol), tetraisopropyl (4-aminobutyl-1,1-diphos-
phonate (401 mg, 1 mmol) and triethylamine (0.14 mL, 1 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) is stirred at room temperature
for 2 days. After concentrating under reduced pressure, the residue is flash chromatographed over silica gel
and the carbamate product eluted with a MeOH-CHCl₃ solvent mixture.

Step B.

15

17 α -Ethylyn-17 β -(4,4-diphosphonobutylaminocarbonyloxy)-19-nor-4-androsten-3-one

20 A mixture of the tetraisopropyl ester of Step A (290 mg, 0.40 mmol) and bromotrimethylsilane (0.26 mL,
2.0 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) is stirred under N₂ at room temperature for 3 days. After concentrating under
reduced pressure, the residue is triturated with distilled water, filtered and freeze-dried to give the titled dis-
phosphonic acid product.

Claims

25

1. A compound of the formula:

A - B - C

wherein:

30 A is a residue of a hydroxyl containing steroidal hormone possessing human bone resorption
antagonist activity or bone formation stimulatory activity;

C is a residue of an amino or hydroxy alkyl-1,1-bisphosphonate, possessing human bone affinity;
and

35 B is a covalent linkage, connecting A through the hydroxyl moiety and C through the respective
amino or hydroxyl moiety, which linkage can hydrolyze in the human body in the vicinity of bone to release
steroidal hormone A, and pharmaceutically acceptable salts or esters thereof.

2. The compound of Claim 1 wherein said steroidal hormone is selected from:

- Androisoxazole,
- Androstenediol,
- 40 Bolandiol,
- Bolasterone,
- Clostebol,
- Ethylestrenol,
- Formyldienolone,
- 45 4-Hydroxy-19-nortestosterone
- Methandriol,
- Methenolone,
- Methyltrienolone,
- Nandrolone,
- 50 Norbolethone,
- Oxymesterone,
- Stenbolone,
- Trenbolone,
- Boldenone,
- 55 Fluoxymesterone,
- Mestanolone,
- Mesterolone,
- Methandrostenolone,

17-Methyltestosterone,
 17 α -Methyltestosterone 3-Cyclopentyl Enol Ether,
 Norethandrolone,
 Normethandrone,
 5 Oxandrolone,
 Oxymesterone,
 Oxymetholone,
 Prasterone,
 Stanolone,
 10 Stanozolol,
 Testosterone,
 Tiomesterone,
 Equilenin,
 Equilin,
 15 17 β -Estradiol,
 Estradiol Benzoate,
 Estriol,
 Ethinyl Estradiol,
 Mestranol,
 20 Moxestrol,
 Mytatrienediol,
 Quinestradiol,
 Quinestrol,
 Glucocorticoid
 25 21-Acetoxypregnenolone,
 Aldometasone,
 Algestone,
 Amcinonide,
 Beclomethasone,
 30 Betamethasone,
 Budesonide,
 Chloroprednisone,
 Clobetasol,
 Clocortolone,
 35 Cloprednol,
 Corticosterone,
 Cortisone,
 Cortivazol,
 Deflazacort,
 40 Desonide,
 Desoximetasone,
 Dexamethasone,
 Diflorasone,
 Diflucortolone,
 45 Difluprednate,
 Enoxolone,
 Fluazacort,
 Fludoronide,
 Flumethasone,
 50 Flunisolide,
 Fluocinolone Acetonide,
 Fluocinonide,
 Fluocortin Butyl,
 Fluocortolone,
 55 Fluorometholone,
 Fluperolone Acetate,
 Fluprednidene Acetate,
 Fluprednisolone,

Flurandrenolide,
 Formocortal,
 Halcinonide,
 Halometasone,
 5 Halopredone Acetate,
 Hydrocortamate,
 Hydrocortisone,
 Hydrocortisone Acetate,
 Hydrocortisone Phosphate,
 10 Hydrocortisone 21-Sodium Succinate,
 Hydrocortisone Tebutate,
 Mazipredone,
 Medrysone.
 Meprednisone,
 15 Methylprednisolone,
 Mometasone Furoate,
 Paramethasone,
 Prednicarbate,
 Prednisolone,
 20 Prednisolone 21-Diethylaminoacetate,
 Prednisolone Sodium Phosphate,
 Prednisolone Sodium Succinate,
 Prednisolone Sodium 21-m-Sulfobenzoate,
 Prednisolone 21-Stearoylglycolate,
 25 Prednisolone Tebutate,
 Prednisolone 21-Trimethylacetate,
 Prednisone,
 Prednival,
 Prednylidene,
 30 Prednylidene 21-Diethylaminoacetate,
 Tixocortol,
 Triamcinolone,
 Triamcinolone Acetonide,
 Triamcinolone Benetonide,
 35 Triamcinolone Hexacetonide,
 Allylestrenol,
 Anagestone,
 Desogestrel,
 Dimethisterone,
 40 Ethisterone,
 Ethynodiol,
 Fluogestone Acetate,
 Gestodene,
 45 17-Hydroxy-16-methylene- Δ^6 -progesterone,
 17 α -Hydroxyprogesterone,
 Lynestrenol,
 Medroxyprogesterone,
 Melengestrol,
 Norethindrone,
 50 Norethynodrel,
 Norgesterone,
 Norgestrel,
 Norgestrienone,
 Norvinisterone,
 55 Pentagestrone.

3. The compound of Claim 2 wherein said steroidal hormone is selected from 17-beta estradiol, norethandrolone, androsterone, norethindrone, and nandrolone.

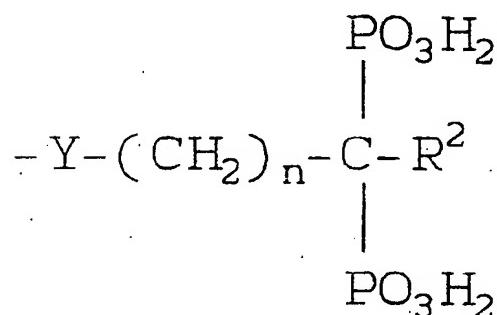
4. The compound of Claim 1 wherein B is a carbamate, carbonate, thiocarbamate, or thiocarbonate linkage.

5. The compound of Claim 1 wherein C is of the formula:

5

10

15



where

Y is NH, O, NR¹, wherein R¹ is H or C₁-C₄ alkyl;

n is 1-4; and

20

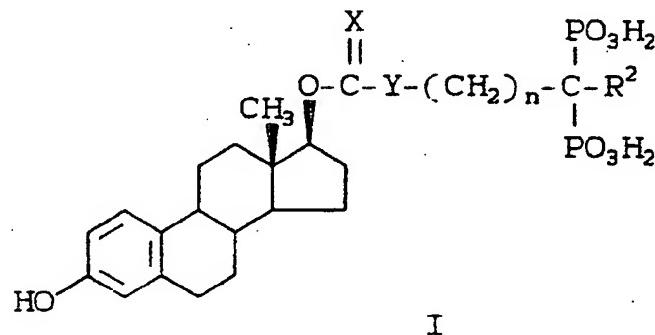
R² is H, OH.

6. The compound of claim 1 of the formula:

25

30

35



where

X is O, S;

Y is NH, O, NR¹, wherein R¹ is H or C₁-C₄ alkyl;

n is 1-4;

40

R² is H, OH,

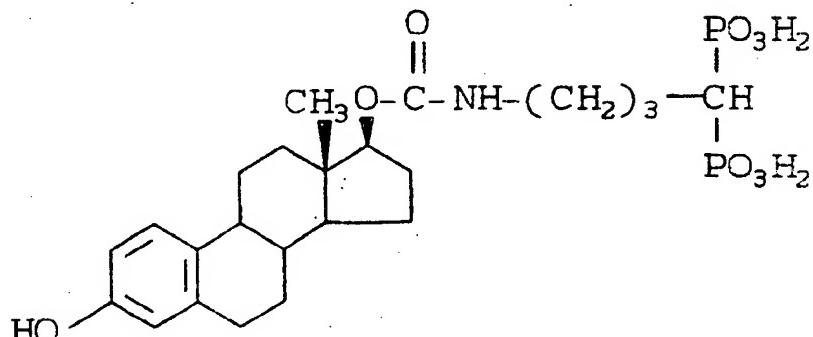
and pharmaceutically acceptable salts or thereof.

7. The compound of Claim 6 being of the formula:

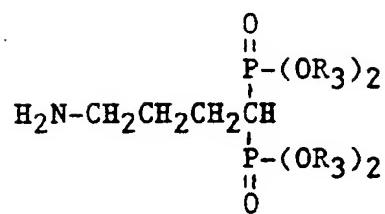
45

50

55



8. A compound of the formula:



where R_3 is linear/branched $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl.

- 10
9. A pharmaceutical composition which comprises a compound according to Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 15
10. The use of a compound of Claim 1 for the manufacture of a medicament for treating bone diseases.

20

25

30

35

40

45

50

55



European Patent
Office

EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number

EP 92 30 0291

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int. CL.5)
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	
X	DE-A-3 633 243 (INSTITUT FUR DIAGNOSTIKFORSCHUNG GMBH) * example 1 *	8	C07J51/00 A61K31/565 C07F9/40
X	EP-A-0 098 567 (SCHERING A.G.) * example 6 *	8	
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 32, no. 1, January 1989, WASHINGTON US pages 139 - 144; I. KOFI ADZAMLI ET AL; 'Development of Phosphonate Derivatives of Gadolinium Chelates for NMR Imaging of Calcified Soft Tissues' * page 144, column 1 *	8	
A	EP-A-0 088 462 (THE PROCTER AND GAMBLE COMPANY) * the whole document, particularly example 2 *	1,8,9	
A	EP-A-0 341 961 (MERCK AND CO. INC.) * the whole document *	1,9	
P,X	WO-A-9 105 791 (BOEHRINGER BIOCHEMICA ROBIN S.P.A.) * examples 10,12 *	8	TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int. CL.5)
			C07J A61K C07F
The present search report has been drawn up for all claims			
Place of search THE HAGUE	Date of completion of the search 17 MARCH 1992	Examiner WATCHORN P.W.	
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS		T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document	
X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document			

SEARCHED (see over)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.